

dc_28_10

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**ETIOPATOLÓGIAI, KLINIKAI SAJÁTOSSÁGOK,
ÉS A KEZELÉSEK KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEINEK
VIZSGÁLATA HODGKIN LYMPHOMÁBAN**

Dr. Illés Árpád



**DEBRECENI EGYETEM, ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

Debrecen, 2010

dc_28_10

Tartalomjegyzék

I. BEVEZETÉS, ELŐZMÉNYEK	3
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	9
Etiopatológiai.....	9
Klinikai	10
Kezelések késői szövődményei	11
III/A BETEGEK, ÁLTALÁNOS ELVEK.....	13
III/B MÓDSZEREK.....	14
IV. EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS	18
1-5. Etiopatológiai.....	18
6-8. Klinikai	21
9-15. Kezelések késői szövődményei	23
V. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	29
VI. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTHATÓSÁGA.....	32
VII. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	34
VIII. SCIENTOMETRIA	38

dc_28_10

I. BEVEZETÉS, ELŐZMÉNYEK

A nyirokcsomók, illetve a lép megnagyobbodásával, infiltrációjával járó kórképet elsőként Thomas Hodgkin írta le 1832-ben. Hosszú ideig Hodgkin-kórnak (HK) nevezték, mivel a betegség fertőző, vagy malignus eredete tisztázatlan volt. Több mint száz évnek kellett eltelnie, hogy a betegség sikerrel kezelhető legyen, de valójában még ekkor sem volt ismert a betegség oka és kialakulása. Az utóbbi három évtized intenzív experimentális és klinikai kutatásainak eredményei tették csak lehetővé a betegség patogenezisének, természetrajzának és lefolyásának jobb megismerését. A klinikus szempontjából kétségtelenül az a legfontosabb eredmény, hogy a betegek többsége tartós túlélővé, illetve gyógyulttá vált. A felhalmozódott ismeretanyag számos, a betegséggel kapcsolatos korábbi kérdésünket megválaszolta, azonban a még nyitott és újonnan felmerülő kérdések tisztázása segíthet bennünket, nemcsak az elméleti alapok megismerésében, hanem a betegek gyógyításában és gondozásában is.

A betegség eredetének vizsgálatát sokáig nehezítette, hogy a Hodgkinos nyirokcsomók sajátos mikroanatómiai szerkezettel bírnak, a kevés - mindössze 1-2%, morfológiailag kóros, daganatos mononukleáris Hodgkin- és multinukleáris Reed-Sternberg sejtet (HRSs) T és B lymphocytákból, histiocytákból, eosinophilekből és plazmasejtekből álló reaktív infiltrátum veszi körbe. Többségük általában Th2 típusú CD4⁺ lymphocyták, melyek regulatív sejtek és védik a HRSs-eket a hatékony immunválasztól. 1994-től ismertek a HRS sejtek (és variánsainak) mikromanipulációs "egysejt" immunmorfológiai és molekuláris genetikai vizsgálatainak eredményei, melyek rávilágítottak a betegség hisztogenezisére. A noduláris lymphocytá predomináns (NLP) formában a daganatos sejtek morfológiai variánsa, az ún. L&H, vagy „popcorn” sejtek B-lymphocyták felszíni markereket (CD19, 20, 22) hordoznak és CD45, EMA pozitívak, míg a „klasszikus” forma HRS sejtjei csak ritkán (15-20%) B-sejt marker, ellenben CD30 és többségében CD15 antigén pozitívak. Az IgV_H gének klonálisan átrendezettek, szomatikusan hipermutáltak mindkét formában, ami a klonális B lymphocyták eredetét bizonyítja, azonban a gének csak az NLP-ben funkcionálnak. Ezen vizsgálatokat követő, illetve a jelenleg használt 2008-as WHO klasszifikáció is már a Hodgkin lymphoma elnevezést használja, elkülönítve klinikopatológiai sajátosságai alapján a nodularis lymphocytá predomináns (NLPHL) és klasszikus Hodgkin lymphomát (cHL), mely

utóbbin belül a nodular sclerosis (cNS), kevert sejtes (cMC), lymphocytá (gazdag) rich (cLR) és lymphocytá (szegény) depléciós (cLD) altípusokat megtartotta. Egyre több adat utal arra is, hogy a cHL sem egységes csoport, a cMC és cLD altípusok egy biológiai kontínuum részei lehetnek, a cNS altípus azonban ettől eltérő epidemiológiával, hisztológiai jellemzőkkel és klinikai megjelenéssel bír. További jellegzetes csoport még a HL és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma közötti nem osztályozható ún. átmeneti forma. Ma nyilvánvaló, hogy a szövettani csoportok/altípusok jellegzetességeit nemcsak a daganatos HRS sejtek/variánsaik és a reaktív sejtes háttér különbözősége, hanem az utóbbi években kimutatott citokin/kemokin és génexpressziós mintázatok eltérései is magyarázzák. A pontos diagnózis, a sejtes háttér és a daganatos mikrokörnyezet összetétele, szubtypusok meghatározása nemcsak a prognózis és kezelés szempontjából nagy jelentőségű, hanem újabb biológiai markerek és célzott terápiák megismeréséhez is vezethet.

Annak ellenére, hogy a HRSs eredete ma nyilvánvaló, a betegség etiológiája, patogenezise máig sem tisztázott. Kialakulásában egyaránt szerepe lehet a genetikai fogékonyságnak, immunológiai okoknak és exogén tényezőknek. A genetikai fogékonyságra utalnak a homozigóta ikerpároknál végzett megfigyelések, melyek szerint, ha az ikerpár egyik tagja HL-es, úgy a másiknak a betegségre való kockázata százszorosa a kétpetéjű ikrekhez képest. Bár típusos kromoszóma eltéréseket nem tudtak igazolni, de cHL-ben a HRSs-ek szinte minden esetben kromoszómális eltéréssel bírnak, melyek általában numerikusak és a HRSs kromoszómális instabilitásához vezetnek. Leggyakrabban a 2p, 4q, 6q, 9p, 12q és 16p régiók eltéréseit írták le. A HRS sejtkultúrák génexpressziós profil vizsgálata aktivált B-sejtekre hasonlít, 27 up- és 45 down-regulált gént azonosítottak, melyek között számos pro- és antiapoptotikus molekula van. Ezek a vizsgálatok sem adtak választ a HL patogenezisére, de igazolódott, hogy a legmarkánsabb eltérések a transzkripciós faktoroknál figyelhetők meg.

Az immunológiai tényezők jelentőségére mutat a HL-es betegeknél észlelt, döntően celluláris immunhiány, immunregulációs zavar. Megerősíteni látszik ezt, hogy a HL gyakoribb a primer és szerzett immunhiányos állapotokban, transzplantáción átesetteknél, autoimmun lymphoproliferatív szindrómában.

A HL kiváltásában infektív ágens, leginkább ubikviter vírus is szerepet játszhat. Az Epstein-Barr vírus (EBV) etiológiai szerepe a cHL-ben bizonyítható: (i) A HL-es

betegeknél az EBV ellenes antitest titer már a betegség kialakulása előtt is igazoltan emelkedett. (ii) A cHL háromszor gyakoribb a fiatal felnőttkorban mononucleosis infectiosán átesettek között. (iii) A klonális EBV genom, illetve annak terméke, a látens membrán protein (LMP) a cHL esetek 20-80%-ban a HRS sejtekben kimutatható, melynek klonalitása arra utal, hogy a HL egyetlen megfertőzött sejtől alakult ki. Az EBV episomális, látens állapotban található, miközben csak a látencia gének expressziója történik, melyeknek szerepük van a gazdasejt túlélésében, a transzformációban és az apoptózis gátlásban. Így az EBNA által kódolt fehérje, több virális és celluláris gén aktivátora, az LMP1 konstitucionálisan aktivált CD40 molekulaként viselkedve fokozza a bcl-2 expresszióját, egyes cytokinek termelődését, valamint aktiválni képes a NFκB transzkripciós faktort. Számos további mechanizmusok vezethetnek azonban még az NFκB kulcsmolekula konstitutív aktivációjához. Az LMP2a meg tudja védeni a B-sejteket az apoptózistól akkor is, ha azoknak nincs B-sejt receptoruk, azaz az immunglobulin gén nem funkcionál. Az EBV pozitívítás esetén ezek a történésék magyarázhatják a cHL esetek egy részének kialakulását, az EBV negatív esetekben az EBV "hit and run" magyarázata és más lymphotrop vírusok etiológiai szerepe eddig nem nyert megerősítést. Az NLPHL kiváltó okáról és kialakulásáról alig rendelkezünk információval.

A HL az összes lymphoma 12-18%-a, incidenciája nőknél 0,9-3/100 000, férfiaknál 1,5-4,5/100 000 között van, hazánkban évente kb. 160-200 új beteggel kell számolnunk, gyakoribb a férfiak között. A sikeres kezelések következtében prevalenciája növekvő, másrészt mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévők betegsége, társadalmi jelentősége túlnő előfordulási arányán. Két életkori csúccsal jelentkezik, a 20-35 és az 50-60 év között. A különböző klinikopatológiai sajátosságok eltérő prognózissal és kezelhetőséggel társulhatnak. A demográfiai és földrajzi jellegzetességek kimutatása, az egyes országok, területek jellemző adatainak elemzése a kockázati tényezők felismeréséhez vezetve segíthet a megelőzésben és a kezelésben is. Továbbá a Hodgkin lymphoma epidemiológiájának vizsgálata hasznos adatokat szolgáltat az etiológiai kutatásokhoz is, mivel a HL-nek állatmodellje nem áll rendelkezésünkre.

A HL felismerésekor a betegek fele panaszmentes, leggyakoribb tünet a fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás, ritkább a hepatosplenomegalia. Inkább

előrehaladott stádiumú betegeknél szisztémás ún. B tünetek, mint fogyás, láz és éjszakai izzadás jelentkezhettek. A HL-t általában szabályos terjedés jellemzi az egyik nyirokcsomó régióról a szomszédos másikra, de véráram útján is terjedhet. A betegek stádiumbeosztása az 1971-es Ann Arbori elvek 1989-es Cotswolds-i módosítása alapján történik. Az a megfigyelés, hogy az azonos klinikai stádiumú betegek prognózisa eltérő lehet, prognosztikai rendszerek keresését, kidolgozását eredményezte, melyek közül hazánkban a korai stádiumokban az EORTC prognosztikai rendszerét, míg az előrehaladott stádiumokban 1998 óta a Hasenclever és Diehl által bemutatott international prognostic score-t (IPS) alkalmazzuk. A kedvezőtlen prognosztikai faktorok, és ezáltal a rizikó meghatározásának alapvető célja, hogy elkülönítse a standard prognózisú betegektől a kedvezőbbeket és kedvezőtlenebbeket. Az előbbieknél „standard” terápiánknál redukáltabb kezelést alkalmazhatunk, megkímélve őket a túlkezelés szövődményeitől. A fokozott rizikójú betegeknél pedig a HL meggyógyításához intenzívebb kezelésre van szükség. A HL diagnózisa után jelenlegi terápiás döntésünkben a szövettani altípus/csoport, a betegség kiterjedtsége, azaz a klinikai stádium és a prognosztikai tényezők játszanak szerepet, melyet rizikó adaptált terápiának nevezünk. Természetesen ismerni kell a beteg társbetegségeit és kezelhetőségét is.

A HL kezelésének két alappillére a radioterápia (RT) és a kemoterápia (KT), illetve ezek kombinációja (CMT). Ma már kevés az önálló RT, a HL kezelésében előtérbe került a KT, mivel a hosszan túlélő RT-vel kezeltéknél felismerésre kerültek az irradiáció késői szövődményei. Az RT gyakorlatában így számos változásnak lehettünk tanúi, a sugárdózis csökkent, a kiterjesztett mezős sugárkezelés visszaszorult, helyette érintett régiók RT-jét végzik és a KT-t követő konszolidáló kezelésként alkalmazzák.

DeVita által közölt MOPP (mustarnitrogen, vincristin, procarbazin, prednison) KT bizonyította az eltérő hatású és támadáspontú citosztatikumok kombinált, ciklikus alkalmazásának forradalmi előnyét HL-ben. Később Bonadonna által ismertetett ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) KT-vel sikeresen kezelték a MOPP-ra nem reagáló, vagy visszaeső betegeket, majd igazolódott, hogy az ABVD elsődleges kezelésként is hatásosabb, mint a MOPP, és a mellékhatás profilja is kedvezőbb. Ezt követően a két kezelési formában lévő gyógyszereket kombinálták - mint hibrid vagy alternáló MOPP/ABV(D) - a tumorelles hatás növekedésének és a kezelési eredmények javulásának reményében. Ma a standard és referencia KT az ABVD a HL elsődleges

kezelése során. A nemzetközi és hazai ajánlásokban: a korai stádiumokban (kivéve az I-II/A NPLHL-t, ahol IF-RT) 2-6 ciklus ABVD kezelés és 30-35 Gy összdózisú IF-RT konszolidáció, míg előrehaladott stádiumokban 6 (ritkán 8) ciklus ABVD kezelés javasolt, szükség (parciális remisszió-PR) esetén kiegészítve 30-35 Gy IF-RT-vel. A kezelés befejezését követően 4-8 hét múlva állapotfelmérő vizsgálatokat kell végezni. A terápiás válasz megítélésében kitüntetett szerepe van a ^{18}F FDG PET/CT-nek. Refrakter, progresszív betegség, vagy relapszus esetén mentő, közepdózisú kezelésre van szükség, és amennyiben a beteg klinikailag alkalmas, ezt követően nagy dózisú kemoterápiát (HDT) és autológ hemopoetikus őssejt transzplantációt (aHSCT) kell végezni.

A terápiában bekövetkezett szemléletváltozásban ma fontos a minimális kuratív kezelés kiválasztása, amely a különböző prognózisú HL-es betegek esetében mellékhatás mentes gyógyulást eredményez. Fontos előre felismerni azokat, akiknél a szokásos terápiánál kevesebb is elég, illetve azokat akik a „standard” kezelésre „valószínűleg” nem megfelelően reagálnak vagy terápia refrakterek, mivel ezek előre jelzése, illetve a kezelés közbeni korai kiszűrése nagy haszonnal járhat. Ezen korai válasz-adaptált kezelés meghatározásában az interim ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat van segítségünkre, melynek prognosztikai ereje meghaladja az IPS-t. Ma a rizikó- és korai válasz-adaptált kezelés kombinálása több nemzetközi HL szakmai irányelv alapja.

Az újabb kezelési lehetőségek kutatása, a betegség mind hatékonyabb gyógyításán túl, a kezelési szövődmények csökkentését is szolgálja. Korábban kezelt HL-es betegeknél nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség diagnózisát, kezelését követően a HL-ből eredő halálozást idővel meghaladja a kezelési szövődményekből eredő mortalitás, melyek között az élettartamot elsősorban a második daganatok és a cardiovascularis szövődmények rövidítik. A HL-es betegek cardialis szövődményei sokfélék, ezek egy része jelentkezhet akutan a kezelés során, vagy röviddel utána, mások évek (évtizedek) múlva manifesztálódnak (valvulopathia, ischaemias/toxicus cardiomyopathia, myocardialis infarctus, vezetési zavarok). A szövődmények kialakulásában leginkább a mellkasi sugárkezelésnek és az anthracyclin tartalmú KT-nek lehet oki szerepe. A mediastinalis RT következtében kialakuló szívbetegségek pontos prevalenciája nem ismert, a nemzetközi irodalom 6-30% közé teszi, míg a koszorúsér betegség (CAD) előfordulása 5,5-12% között van. Mindezek mellett számos, általában kevésbé súlyos, de a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásoló szövődményt

ismerünk, ilyen a pajzsmirigy-, tüdő-, és bőr eltérései, és az infertilitás. Ma már kezelésünk fő célja a HL-es beteg meggyógyítása úgy, hogy későbbi életminősége ne különbözzön az „egészséges populációtól”. A HL-es betegek prognózisa összességében jó, de tovább kell javítani a tumorelles kezeléssünket és megelőzni a késői kezelési szövődményeket! Jelenleg a 10 éves betegségmentes túlélés, azaz a gyógyulás korai stádiumban 90%, előrehaladott stádiumban 70-75%. Rossz a prognózisa a primeren refrakter, nem reagáló betegeknek, és a HDT+aHSCT után ismét visszaeső eseteknek (80%-uk 1 éven belül meghal).

Az utóbbi időben HL-es betegeink túlélési, gyógyulási esélyei növekedtek. Eredményeink javítása azonban továbbra sem nélkülözheti a különböző munkacsoportoknak a HL-es betegek kezelésével és gondozásával szerzett tapasztalatainak, mint a betegek jellemzőinek, prognosztikai faktoroknak, az egyes kezelési formák eredményeinek és szövődményeinek folyamatos nyomon követését és összehasonlítását.

A Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Klinikáin a lymphomás betegek kezelésének szakmai hagyománya van. Rák Kálmán professzor, Szegedi Gyula akadémikus és Berényi Ernő docens munkáját folytatva 1990-ben kaptam feladatul a III. sz. Belgyógyászati Klinikán a HL-es betegek kezelését és gondozását. 1999-ben egyetemi doktori értekezésben foglaltam össze addigi tapasztalataimat, amelyben az ekkor rendelkezésre álló közel 500 HL-es adatainak elemzése során a betegek klinikopatológiai jellemzőivel, a mediastinális bulky tumorról, a csak infradiaphragmatikus megjelenéssel bírók, az időskori HL-es és a későn relabáló betegek elemzésével foglalkoztam. Bemutattam a bipedal hasi lymphangiographiával, akkor még a ¹⁸FDG-PET-vel való kezdeti, valamint a KT-vel szerzett tapasztalatainkat. Ezt követően is folytattuk a klinikai kutatásokat és 4+2 munkatársam PhD dolgozataikban, én pedig 2005-ben habilitációs téziseimben számoltam be további eredményeinkről.

A vizsgálatok folytatásához jó lehetőséget adtak a következők:

Klinikánkon a korábbi HL-es betegek ellenőrzése mellett az eltelt időszakban több mint 200 új HL-es beteg kivizsgálását és kezelését végeztük, így mintegy 700 beteg klinikai, kezelési és túlélési adata állt rendelkezésünkre, mely a betegcsoport nagyságánál fogva jó lehetőséget adott tanulmányaink során megalapozott klinikai következtetések levonására.

A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) Hodgkin-kór Munkacsoport vezetőjeként lehetőségem nyílt a 2000-2003 között felismert 611 beteg

adatainak, kezelésének összegyűjtésére és elemzésére, következtetések levonására, ezt követően a hazai hematológiai centrumok/decentrumok vezetőivel való megbeszélésekre. Lehetőségünk volt külföldön és a DEOEC-n, illetve más intézetekben Magyarországon dolgozó, jól képzett elméleti és klinikai kutatókkal együttműködésre. A nemzetközi és hazai konferenciánkon való részvétel, munkáink bemutatása és megvitatása további jó ötleteket adott. S talán az egyik legfontosabb, hogy munkacsoportunk fiatal, lelkes egyetemi hallgatókkal és klinikai kutatókkal/orvosokkal bővült.

II. CÉLKITŰZÉSEK

A Hodgkin lymphomában munkáink során olyan vizsgálatokat és elemzéseket terveztünk, melyekkel kapcsolatban semmilyen, kevés vagy nem egyértelmű nemzetközi adat állt rendelkezésre. Másrészt Magyarországon még nem vizsgált, a hazai HL-es betegekre jellemző, a nemzetközi adatokkal összevethető felméréseket terveztünk meg. Munkáink elsősorban az etiopatológiai-immunológiai, klinikai sajátosságokkal és a kezelések késői szövődményeivel foglalkoznak. A magyarországi jellemzők ismerete, nemcsak a HL természetrajzának jobb megismerését teszi lehetővé, hanem a betegek diagnózisában és kezelésében is jelentőséggel bír, mivel ezek alapján a hazai betegekre és helyzetre jellemző – de a nemzetközi ajánlásokat is figyelembe vevő – országos munkaterv és szakmai irányelvek tervezhetők meg.

Etiopatológiai

1. Az eltérő gazdasági fejlettségű, szocio-ökonómiai térségek HL-es betegek különböző gyakoriságú EBV asszociációt mutatnak, melynek vizsgálata a világ számos földrészén, országában megtörtént, míg Közép-Európából csak egy-két ország adata ismert. Célul tűztük ki **magyarországi HL-es betegek EBV asszociációjának és annak a kezelési eredményekre gyakorolt hatásának vizsgálatát.**
2. HL kialakulásában más vírusok etiológiai szerepe eddig nem nyert bizonyítást. A hepatitis vírusok közül a C (HCV) és a G (HGV) lymphotrop tulajdonságú, jelenlétüket eddig inkább nem-Hodgkin lymphomás (NHL) betegeken vizsgálták. **HL-sek HCV, illetve HGV fertőzöttségéről** hazai adat nem állt rendelkezésre, a nemzetközi is kevés, ezért határoztuk el felmérését.
3. Immunológiai eltérések jellemzőek a HL-re, az utóbbi években egyre több –

specifikus funkcióval rendelkező, markerek alapján jellemezhető – lymphocytaszubpopulációt ismertünk meg. Több vizsgálatunk mellett hangsúlyozottan kívántunk foglalkozni az ún. **természetes regulatív CD4⁺CD25⁺”bright” T-sejtek és az indukálható, IL-10 termelő CD4⁺ Tr1 típusú és CD8⁺ T-sejtek szerepével**. Vizsgálni akartuk ezen sejtek előfordulási arányát komplett remisszióban (KR) lévő HL-es betegek perifériás vérében, mivel vizsgálataink megkezdésekor HL-ben még nem állt rendelkezésre irodalmi adat, bár számos jel utalt egy felfokozott immunszuppresszív állapotra.

4. Lymphomák és autoimmun betegségek kapcsolata kétirányú, azaz autoimmun betegségekben gyakrabban keletkeznek lymphomák, de ez fordítva is érvényes. Kialakulásukban közös genetikai, immunológiai, környezeti tényezők szerepelnek. Ezért határoztuk el, hogy nemzetközileg is jelentős számú gondozott **lymphomás betegek között** - hazai viszonylatban elsőként - felmérjük az **autoimmun betegségek előfordulását** és most csak HL-es betegeinknél mutassuk be jellegzetességeiket.

5. HRSs-ek túlélésében szerepe van a környezeti sejteknek és citokin termelésüknek is. Ennek a mikrokörnyezetnek az alkotói, jellemzői – mint biológiai markerek - prognosztikai jelentőséggel bír(hat)nak. A HL-es szövet eosinophil, illetve hízósejt infiltráció mértékének vizsgálata – mely ilyen biológiai jellemző lehet – kis költségigényű, a diagnóziskor könnyen elvégezhető, ugyanakkor az eddigi nemzetközi adatok megoszloak jelentőségüket illetően, és hazai vizsgálat sem történt. Így célul tűztük ki a **HL-es mintákban a szöveti eosinophilia, illetve mastocytosis prognosztikai szerepének** retrospektív vizsgálatát betegeinknél.

Klinikai

6. A közelmúltban többek között a klinikopatológiai ismeretek gyarapodása, a REAL/WHO klasszifikáció, a korszerű diagnosztika, az új prognosztikai rendszerek terápiás szemléletváltást eredményeztek a HL nemzetközi és hazai gyakorlatában egyaránt. Az évente felismert HL-es betegek epidemiológia, klinikai, kezelési és túlélési adatainak egy régióra vagy országra kiterjedő időszakos áttekintése nemcsak a HL természetrajzáról szolgáltat hasznos adatokat, hanem a nemzetközi adatokkal történő összehasonlítás során lehetőség nyílik a diagnosztikus és terápiás tevékenységünk egységes formálására, elvek és kezelési szemléletmód kialakítására. Célul tűztük ki a Hodgkin-kór Munkacsoporton belül az évenként felismert HL-es betegek adatainak összegyűjtését,

kezelésük és túlélésük követését, és szakmai irányelvek kidolgozását. A HL megjelenése nemcsak geográfiai eltéréseket mutat, hanem szocio-ökonómiai és egyéb összefüggései miatt természetrajza időben is változhat egy adott régió belül. Korábbi tanulmányokban találunk hazai adatokat, de részletes összehasonlítás napjainkig még nem történt. Klinikákon több mint három évtizede gyarapodó betegadatok retrospektív elemzése során kíváncsiak voltunk arra, hogy változott-e **a hazai HL klinikopatológiai természetrajza és kezelhetősége az elmúlt évtizedekben. Az NLPHL ritkább formája** a HL-nek, mely immunhisztokémiai és klinikai sajátosságaiban egyaránt eltér a cHL-től. Két hazai centrum jelentős számú HL-es adatainak áttekintésével elsőként vizsgáltuk az NLPHL hazai előfordulását, a betegek jellemzőit.

7. Szerencsés, ha időnként a daganatos betegellátással foglalkozó központok áttekintik betegeik jellemzőit, ellátásuk mutatóit. Ez alapján határoztuk el, hogy felmérjük utóbbi évtizedünk HL-es betegeinek jellemzőit, kezelését, célzottan kívántuk vizsgálni az ún. **refrakter és relabáló HL-eseket**, mivel ezek sikeres kezelése nagyobb szakmai kihívással jár, mint az összes többi HL-es beteg ellátása.

8. A teljes tumorentesség a HL gyógyulásának feltétele, a kezelést követően azonban gyakran észlelünk reziduális tumorszövetet, melynek életképességét hagyományos képalkotókkal megítélni nem lehet. 1994-től működik PET (pozitron emissziós tomographia) kamera Debrecenben, mely lehetőséget adott HL-ben a reziduális tumor életképességének megítélésére, mivel a lymphomás sejtek fokozott metabolikus aktivitása emelkedett 2-[fluor-18] fluoro-2-dezoxi-d-glukóz (^{18}FDG) felvétellel jár. Az irodalom egységes a ^{18}FDG -PET vizsgálatok negatív prediktív értékét illetően, azonban a pozitív prediktív értékéről megoszló tapasztalatok voltak. Mivel 1995-től vizsgáljuk **HL-es betegek reziduális eltéréseit, adataink jól mutathatják a ^{18}FDG -PET vizsgálatok valódi értékét.** Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk a PET értékét a remisszió vagy relapszus előrejelzésében nemzetközi viszonylatban is nagyszámú betegcsoportban, hosszú követés alapján.

Kezelések késői szövődményei

Szerencsére egyre több a hosszan túlélő, gyógyult HL-es beteg, akik követése során nyilvánvalóvá váltak a korábbi daganat ellenes kezelések késői szövődményei. Ezek felderítése és elemzése nemcsak az újonnan felismert HL-es betegek kezelésének megtervezésében ad segítséget a megelőzésükhöz, hanem a régebben kezelt, a HL-ből

gyógyult betegek gondozási teendőire is ráirányítja a figyelmet.

9. Célul tűztük ki HL-es betegeink között az egyik leggyakoribb szövődmény, a **pajzsmirigy betegségek** felmérését, a kezelésekkel való összefüggés és a kialakulás mechanizmusának vizsgálatát.

10. A **mellékpajzsmirigyek vizsgálatáról** - a pajzsmirigy károsodások gyakorisága ellenére - a nemzetközi irodalomban is alig van adat, ennek vizsgálatát is megterveztük.

11. Az RT és KT egyaránt károsíthatja a peri-, endo-, myocardiumot és a (koszorús) ereket is. Ez alapján határoztuk el a gyakori és különböző **cardiovasculáris szövődmények** hazai felmérését, mivel azok az élettartamot is befolyásolhatják. Korai felismerésük és előrejelzésük esetén a súlyos, akár halálos események elkerülésére ma már gyógyszeres és/vagy intervenciós beavatkozásra van lehetőség. Echocardiográfiával a **szívbillentyűk** és a **pericardium** eltéréseit, hagyományos (EKG, ergometria, echocardiographia), valamint – elsőként - kettős izotópos scintigraphiás (DISA) módszerekkel vizsgálni kívántuk a **myocardium késői** (perfúziós és metabolikus) **károsodásának** előfordulását, jellegzetességeit.

12. A gyakori nyaki RT miatt a vascularis szövődmények felmérése során - a kevés rendelkezésre álló adat miatt is - vizsgálni akartuk az **arteria carotisok károsodását**, szokatlan és súlyos szövődményekre is fel kívántuk hívni a figyelmet.

13. A nyaki RT károsíthatja a nyálmirigyeket is, mely fokozott caries képződéshez vezethet. A kevés nemzetközi adat mellett hazai vizsgálat sem volt. Mindezek alapján határoztuk el gondozott, tartósan KR-ben lévő HL-es betegeink **fogászati és parodontológiai státuszának** és cariogen szájlórájának vizsgálatát. Összefüggést kerestünk az alkalmazott kezelés és az eltérések között.

14. A fatigue (krónikus fáradtság) gyakori daganathoz kapcsolódó tünet, mely kifejezett morbiditással és funkciócsökkenéssel társul. Hazai viszonylatban elsőként kívántuk vizsgálni HL-es betegeink között a **fatigue előfordulását és az életminőség változását**, összefüggéseket keresve a betegség és a kezelés jellemzőivel is.

15. Vizsgálataink mutatták, hogy régebben kezelt HL-es betegeinknél jelentkező késői szövődmények gyakoriak és sokfélék lehetnek. Érdekesnek tartottuk felmérni, - mivel ilyen hazai adat sem állt rendelkezésre - **gyógyult HL-es betegeink általános egészségi állapotát**, gondozásuk során észlelt, a kezeléssel kapcsolatos késői szövődményeinek összefüggésében.

III/A BETEGEK, ÁLTALÁNOS ELVEK

A DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1970-től kezelt és gondozott közel 700 HL-es beteg adatai álltak a rendelkezésünkre. Továbbá a DEOEC, Gyermekklinika és az Országos Onkológiai Intézet HL-es betegek körében is végeztünk vizsgálatokat. Az ambuláns-és kórlapok, zárójelentések mellett klinikánkon az adatok rögzítésére több mint 20 éve számítógépes rendszer áll rendelkezésünkre, ami segítséget nyújtott a feldolgozásban. A Patológiai Intézetben ugyancsak elérhetőek voltak vizsgálatainkhoz a betegek szövettani mintái. A Hodgkin-kór Munkacsoport által az ország egész területéről 2000-2003 között évente regisztrált, újonnan felismert és elsődlegesen kezelt, összesen 611 HL-es beteg adatának elemzésére volt lehetőségünk. A különböző vizsgálatokban, azok jellegétől függően 100-600 beteg vett részt, minden esetben konkrétan megadtuk az esetszámot, a vizsgált HL-es betegek jellemzőit és az időtartamot is.

A HL diagnózist mindig hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálat biztosította, amely korábban Rye, később a REAL/WHO kritériumai szerint történt, a szövettani altípusokat általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltük. A klinikai stádium megállapítása az Ann-Arbori elveken és azok Cotswolds-i módosításán alapult. A betegek prognózisát a korai stádiumokban az EORTC ajánlása, az előrehaladott betegségben pedig a Hasenclever és Diehl nemzetközi prognosztikai értéke (IPS) alapján adtuk meg. A betegek kivizsgálása az érvényben lévő szakmai irányelvek szerint történt. Az elsődleges kezelés kezdetben monokemoterápia, ezt követően az 1990-es évek elejéig COPP (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), majd 1998-ig döntően COPP/ABV, míg a későbbi időszakban (1998-tól) ABVD KT volt. Másodlagos kezelésként főként DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin) - döntően nagydózisú kezelés és autológ haemopoeticus őssejt átültetés (HDT+aHSCT) előtt - illetve alap BEACOPP-14 (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), ritkábban ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid), régebben CEP (lomustin, etoposid, prednimustin) KT-t használtunk.

Az RT a betegek többségében a Sugárterápiás Osztályon történt, kezdetben egy 1963-ban telepített Gravicert típusú, magyar telekobalt készülékkel, leggyakrabban 40 Gray (Gy) összdózisban (26-44 Gy), napi 2 Gy dózisban, hetente 5 alkalommal, mely az 1990-es évek közepéig az aktuális hazai ajánlásoknak és lehetőségeknek megfelelően

kiterjesztett mezős volt, de additív technikával. A mantle (köpeny) és a fordított Y mezők számos részből álltak. 2000-től megszűnt a több mező alkalmazása, és az érintett mezős [involved field (IF)] technika vált elsődlegessé, kisebb, 30-35 Gy összdózissal. Az aktuális hazai szakmai irányelvek szerint alkalmaztunk kemo- vagy radioterápiát, illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT), melyet követően restaging vizsgálatok történtek egyre inkább a ^{18}F FDG-PET(CT) alkalmazásával. A terápiás választ a WHO, majd 2008-tól a Cheson kritériumok szerint határoztuk meg.

III/B MÓDSZEREK

1. Formalinnal fixált, paraffinba ágyazott nyirokcsomó minták felhasználásával:

A/ Hematoxinilin-eosin festéssel alap hisztológiai vizsgálat és az eosinophilia kimutatása

B/ Immunhisztokémiai vizsgálatok monoklonális ellenanyagokkal (DAKO):

(i) a HL WHO szerinti revideálása EnVision™+ System festéssel, CD3, CD5, MUM1, CD20, bcl-6, CD45, CD30, CD15, EMA antitestek használatával,

(ii) LMP1 és EBNA 2 detektálása,

(iii) hízósejtek kimutatása tryptase ellenes monoklonális antitesttel.

C/ In situ hibridizációval a nem poliadenilált, EBER RNS-t EBV oligonukleotid kittel (Novo-Castra) mutattuk ki. Deparaffinálás után a fehérjét proteináz oldattal emésztettük. A hibridizálást FITC-vel jelzett EBV próbával végeztük, és mosást követően a metszeteket blokkoló oldatba helyeztük. Később alkalikus foszfátázzal konjugált anti-FITC-vel inkubáltuk, és a vizualizáláshoz enzimszubsztrátot rétegeztünk rá, majd metilzöld oldattal festettük.

2. A replikálódó HCV Roche Amplicor PCR-rel (polimeráz láncreakció), a HGV kimutatása kétlépéses nested PCR-rel történt. A betegek -20°C-on tárolt szérum mintáiból virális nukleinsav preparálás történt. A nukleinsavat izopropanollal precipitálták és szuszpendálták. A HGV RNS detektálására cDNS szintézis történt. Outer PCR során az irodalomban korábban leírt primereket használták a PCR reakcióhoz. Inner PCR: a HGV RNS kimutatásához nested PCR-rel történt. Az outer PCR termékek 1 ml-ével végezték a második erősítést.

HBV előfordulását HbsAg enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

technikával vizsgáltuk. Eredményeinket a magyarországi véradók nested PCR-rel, HBV-nél ELISA-val kimutatott infekciós rátájához hasonlítottuk.

3. A lymphocyta szubpopulációkat heparinnal alvadásgátolt perifériás vérből vizsgáltuk. Fluoreszcens festékekkel konjugáltatott monoklonális ellenanyagokkal határoztuk meg a $CD3^+$ T-sejtek, a $CD19^+$ B-sejtek és a $CD56^+$ NK-sejtek százalékos arányát. A T-sejteket tovább differenciáltuk $CD4$ pozitivitás alapján T-helper, míg $CD8$ pozitivitás alapján T-citotoxikus sejtekre. Differenciáltuk a T-helper sejteket $CD4^+CD25^{+bright}$, $CD4^+IL-10^+(Tr1)$ és $CD8^+IL-10^+$ Tsejt szubpopulációra. A $CD4^+CD25^{+bright}$ természetes regulatív T-sejtek Foxp3 pozitivitását a gyártó útmutatásai alapján Foxp3 intracytoplazmatikus jelöléssel igazoltuk. A mintákat FACS Calibur (Becton Dickinson) típusú áramlási cytométeren a CellQuest szoftver segítségével vizsgáltuk.

4. $CD4^+IL-10^+$ és $CD8^+IL-10^+$ sejteket intracytoplazmatikus jelölésük során, mivel a nyugvó lymphocyták cytokin tartalma alig detektálható, forbol-mirisztát-acetáttal és ionomycinnel stimuláltuk. A szintetizálódott cytokinek kiürülését a Golgi-készülékből brefeldin-A-val gátoltuk. A stimulációt követően a sejtfelszíni $CD4$ -, illetve $CD8$ -molekulákat Quantum Reddel konjugáltatott monoklonális ellenanyaggal festettük. A Golgi-készülékben található cytokineket szintén monoklonális ellenanyaggal jelöltük, fixálás és mosás után a mintákat FACS Calibur (Becton Dickinson) típusú áramlási cytométeren a CellQuest szoftver segítségével vizsgáltuk.

5. A ^{18}F FDG-PET vizsgálatokat GE 4096 Plus teljes test kamerával (General Electric) végezték. Átlagosan $5,4 \pm 2,4$ mCi (200 ± 89 MBq) dózisú ($80 \mu Ci$ - $2,96$ MBq $2-[F-18]$ fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (FDG)/ testtömeg kg) pozitronbomló FDG-t használtunk. A mérésekben jelzőanyagként használt ^{18}F FDG glukóz felhalmozódása szoros korrelációban van a sejtek metabolikus aktivitásával, mely PET kamerával mérhető. A betegek a vizsgálat megkezdése előtt fél órával kapták a jelzőanyagot intravénás bolusinjekcióban. Megfelelő programokkal a radiofarmakon pozitronbomlása, a radioaktivitás háromdimenziós eloszlása a kamerát vezérlő számítógép memóriájában tárolt jelekből a megfelelő síkokban rekonstruálható volt. Az adatgyűjtés során az emissziós felvételek mellett transzmissziós képek is készültek.

6. Pajzsmirigyfunkciós hormonszintek mérése immunluminetrikus (sTSH) és immunassay (fT3, fT4) módszerrel történt.

7. A pajzsmirigy ellenes antitest (AT) titer vizsgálatok során az antithyreoidea-peroxidáz AT (aTPO), és az anti humán thyreoglobulin AT (aHTG) meghatározása immunokemiluminometricus assay-vel (ICMA), a TSH receptor ellenes AT (TRAK) meghatározása pedig radiobinding assay (RIA) módszeren alapult. Mellékpajzsmirigy ellenes antitest kimutatása standard indirekt immunfluoreszcens technikával történt.

8. Az echocardiographiás vizsgálatokat Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transducerrel végeztük, 2D, M-mód, folyamatos, pulsatilis és color Doppler üzemmódot használtunk. A **terheléses EKG** vizsgálatot rutin Bruce protokoll szerint végeztük.

A **carotis artériák** vizsgálata Hawk 2102 B-K Medical A/S, Gentofte, UH készülékkel, 8864-es transducer 8 MHz-es lineáris vizsgálófejjel történt, 2D, M-mód, pulsatilis és color Doppler üzemmódban.

9. A kettős (dual) izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT (DISA) vizsgálat során minden beteg per os 80 mg glukózt és 250 mg acipimoxot kapott 1,5-2 órával a F-18 FDG iv. beadása előtt. Először 370 MBq F-18 FDG, majd 10 perccel később 850-900 MBq Tc-99m MIBI iv. injektálása történt. A leképezés 60 perc múlva kezdődött. Ultra-nagy-energiájú (511 keV) kollimátorral felszerelt kétféjes APEX HELIX gammakamerával (Elscont) egy fejes módban szimultán két energia csatornán (Tc-99m: 140 keV \pm 10%, F-18: 511 keV \pm 10%) 64*64 mátrixban (pixel méret: 6,925 mm) egy 180° ívben RAO 45°-tól LPO 45°-ig (3° szögekként) történt a gyűjtés. A leképezési idő 30 sec/nézet. Az eredményeket dedikált 511 keV software csomaggal (Elscont) dolgozták fel. Rekonstrukció során Metz-szűrést és szűrt visszavetítést alkalmaztak. Három metszetsor készült (bal kamra rövid, horizontális hosszú és vertikális hosszú tengelyével párhuzamos metszetek) a Tc-99m MIBI képek alapján identikusan az FDG képekről is. Az eloszlási térképet (polar map) a rövid tengelyű metszetekből mindkét radiofarmakon eloszlás alapján készítették el. Az eloszlási térképen 16 régió legmagasabb aktivitású szegmenthez viszonyított átlagos aktivitását százalékban fejezték ki. A scintigraphias paraméterek közül vizsgálták a szegmensenkénti relatív radiofarmakon-felvételt (MIBI, illetve FDG), a szegmensek között a százalékosan legalacsonyabb perfúziós és anyagcsere értéket, valamint a maximális eltérést a relatív anyagcsere és a perfúzió között.

10. A fogászati és parodontológiai státusz felméréséhez a **sialometria** során sialometriás csőben mértük az öt perc alatt történő nyugalmi nyáleválasztást, a 0,1ml/perc alatti értéket tekintettük kórosnak. A **nyál puffer kapacitását** CRT buffer szemikvantitatív tesztsík segítségével határoztuk meg. A fogászati státusz jellemzésére a **DMFT-indexet** alkalmaztuk, mely a szuvas, hiányzó és tömött fogak arányát mutatja. A parodontológiai státusz felmérésére az egyszerűsített Russel-féle periodontalis indexet használtuk. A **cariogen flóra** vizsgálatára az alsó metsző fogak lingualis felszínéről vettünk mintát, Streptococcus mutans, Lactobacillus sps. és Candida albicans tenyésztését végeztük el.

11. A krónikus fáradtság (FA) és életminőség (QL2) felmérése EORTC (Quality of life 30 version 3) magyar nyelvű, validált kérdőív segítségével történt, mely 5 funkcionális skálát (fizikai, érzelmi, kognitív, szociális és feladati), 3 tünetfelmérő skálát (fatigue, fájdalom, hányás), egy általános állapotot és életminőséget felmérő skálát és 6 egyszerű kérdést (pl.: étvágytalanság) tartalmaz. A kérdések mindegyike zárt típusú. A kérdőív feldolgozása, értékelése az EORTC Scoring Manual alapján történt.

12. A statisztikai analízisekhez SPSS és PAST statisztikai programokat használtunk. Az adatsorok normalitásától függően paraméteres és nem-paraméteres statisztikai próbákat egyaránt használtunk. Az adatcsoportok eloszlását Kolmogorov-Smirnov próbával, a szórások egyezését Levene-próbával ellenőriztük. A kategórikus adatokat χ^2 teszttel illetve Fisher-féle egzakt teszttel vizsgáltuk. Két független adatsor összehasonlításához Student féle t-tesztet, illetve Mann-Whitney próbát, önkontrollós, ismétléses minták kiértékeléséhez ANOVA, Kruskal-Wallis teszteket használtunk. Az adatokat normál eloszlás esetén oszlop diagramokon, a normál eloszlástól eltérő esetekben az eloszlást tükröző Box and Whiskers formában, a medián, a kvartilisek, a minimum és a maximum értékekkel ábrázoltuk. A túlélést Kaplan-Meyer módszere szerint határoztuk meg, összehasonlításához log-rank tesztet használtunk. Elemzések során a $p \leq 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak. A DISA szegmensenkénti vizsgálatoknál a többszörös összehasonlításra a Bonferroni-korrekciónál alkalmaztuk, az eltéréseket 0,0032 valószínűségi szint alatt tekintettük szignifikánsnak.

IV. EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

1. Magyarországi 109 HL-es beteg közül 47 (43%) volt LMP1 (EBV) pozitív, EBNA2 pozitivitás nem volt, így mintáink II-es latenciatípusba tartoztak. Az LMP1 eredményeket EBER vizsgálatával ellenőrizve jó egyezést tapasztaltunk. Környező országokban ettől kisebb LMP1 pozitivitást találtak (Horvátország: 24%, Csehország: 33%, Lengyelország: 32%). Vizsgálatunkban gyermekeknél az EBV+ fiúk aránya a lányokhoz képest nagyobb volt, mint felnőtteknél az EBV+ férfiak aránya a nőkhez képest, de nem szignifikánsan. A 11-20 éves korosztályra az EBV pozitivitás és a cMC altípus volt a jellemző. Jelentős a 15-30 éveseknél az EBV negatív cNS esetek aránya, míg a 20-40 éveseknél az EBV negatív cMC esetek halmozódása figyelhető meg. 41-60 éves korban is a cMC a leggyakoribb, de az EBV asszociáció változó. Összességében az EBV asszociáció gyakoribb volt a férfiakban és cMC altípusban, Magyarország a közepesen iparosodott országokra jellemző EBV asszociációt mutat. Betegeink Jarrett négy HL-EBV asszociációs betegségtípusa közül egyikbe sem voltak egyértelműen besorolhatóak. Többekhez hasonlóan mi sem találtunk szignifikáns különbséget az EBV asszociáció (annak kor és szövettani altípus szerinti bontása) alapján a kezelési eredményekben és a túlélésben, jóllehet svéd adatokhoz hasonlóan az EBV negatívak túlélése valamivel kedvezőbb volt. Eredményeink alapján az EBV asszociáció prognosztikai jelentősége nem volt bizonyítható.

2. Magyarországi 113 HL-es beteg közül 9% HCV, 8,1% HGV, 1,8%-ban mindkettő pozitív volt, melyet “véradók” adataihoz viszonyítva a HGV pozitivitás nem jelentős, másfélszeres, a HCV pozitivitás azonban tízszeres emelkedést mutatott, bár a hazai NHL-esek infekciós rátáját nem érte el. A hepatitis vírus pozitív és negatív HL-es betegek jellemzőiben eltérést nem tapasztaltunk. A HCV pozitívaknál az autoimmun betegségek sem voltak gyakoribbak. Bár a HCV, HGV, HBV hasonló módon terjednek, ennek ellenére egyedül a HCV fertőzöttség gyakorisága tért el HL-eseknél a kontrollhoz képest, ami a HCV szerepét - más tényezők mellett - felvetheti a HL kialakulásában. A HCV jelentősége többé-kevésbé elfogadott néhány B-sejtes NHL keletkezésében, ennek ellenére országonként, illetve egy országon belül területenként, etnikumonként is különbségek vannak az NHL-esek fertőzöttségében. Hasonló különbségek a HL és a HCV, esetleg a HGV viszonylatában is lehetnek.

3. A HRS és a környezeti sejtek közötti kölcsönhatás szerepet játszik a daganatos sejtek apoptózis gátlásában és a hatékony immunválasztól való megmenekülésében. Az **immunológiai eltérések jellegzetesek mind a HL-es nyirokcsomóban, mind pedig a perifériás vérben.** A környezeti sejtek többsége általában Th2 típusú $CD4^+$ lymphocytá. Tumorok esetén a regulatív T-sejtek emelkedett száma és fokozott szuppresszor aktivitása várható, de az egyes regulatív sejtípusok aránya és jelentősége eltérő lehet a betegség típusától függően. Emelkedett $CD4^+CD25^+$ regulatív T-sejt számot írtak le myeloma multiplexben, felnőtt T-sejtes lymphomában és gastrointestinális tumorokban. KR-ben lévő HL-es betegeink immunológiai vizsgálatai során egyrészt megerősítettük, hogy a perifériás $CD3^+$ T lymphocyták szignifikáns csökkenését a $CD4^+$ T helper sejtek számának csökkenése okozza, melyet a $CD8^+$ sejtek kisebb mértékű növekedése nem képes kompenzálni, így a $CD4^+/CD8^+$ arány csökken. Kisebb mértékben csökken a $CD19^+$ B- és a $CD56^+$ NK-sejtek száma is. Csak a késői $CD3^+/HLDR^+$ aktivált T-sejtek számának növekedését tapasztaltuk a referens csoportéhoz viszonyítva. Az immunregulatív szubpopulációk vizsgálatakor a HL-esek perifériás vérében a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ T-sejtek, a $CD4^+IL-10^+$, valamint a $CD8^+IL-10^+$ T-sejtek abszolút számát vizsgáltuk. A HL-es betegek eredményeit összehasonlítottuk a „pozitív” kontrollként szolgáló emlő tumoros betegek és az egészségesek („negatív kontroll”) adataival. A HL-es és az emlő tumoros betegek perifériás vérében mindhárom sejtípus abszolút száma emelkedett az egészségesekhez képest. **A $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtek száma szignifikánsan nagyobb volt a HL-es betegek vérében, összehasonlítva az emlő tumorosokkal.** A másik két sejtcsoport ($CD4^+IL-10^+$, $CD8^+IL-10^+$ sejtek) abszolút száma az emlő tumoros betegekben nagyobb volt, mint a HL-es betegekben. A regulatív T-sejtek számának emelkedése azonban nem függött a kezelés óta eltelt időtől és a korábbi terápia típusától. Nem találtunk eltérést az EBV pozitivitás és a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtek, illetve a szérum IL-10 szint és a regulatív T-sejtek száma között.

A $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ tolerogén regulatív T-sejtek számának emelkedése az immunreguláció betegség-specifikus elváltozására utal. További vizsgálatok szükségesek azonban megválaszolására, hogy a.) a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtszám emelkedése valamiféle hajlamosító tényező-e a HL-re, vagy b.) már a betegség fennállásának következménye?

4. **HL-es betegeink 8,6%-ában (nők 11,8%, férfiak 6,5%) találtunk társuló autoimmun betegséget,** ez kétszer nagyobb, mint a „normál populációban” való

gyakorisága. Nők között kétszer volt (csak) gyakoribb, mint férfiaknál. Többségében szervspecifikus, a leggyakoribb (betegek közel kétharmadában) a thyreoiditis volt, több esetben észleltünk glomerulonephritist, immun thrombocytopeniát és insulin dependens diabetes mellitust. 40 betegnél a HL, míg 5 betegnél az autoimmun betegség jelentkezett hamarabb. A HL-t követően átlagosan 12,7 év múlva jelentkezett az autoimmun betegség, míg a második esetben ez 3,8 évnek adódott. Az autoimmun betegség és a HL kapcsolata ezek alapján más jellegű, mint az NHL-nél, ahol általában másodlagos a lymphoma, döntő többségében nőknél, és szisztémás autoimmun betegségben, valamint thyreoiditisben alakul ki. A HL-t inkább követi/kíséri az autoimmun (döntően szervspecifikus) betegség, melyben a regulatív immunológiai eltérések, és a HL kezelése, pl. a jóval gyakoribb a sugárterápia is szerepet játszhat. Az RT krónikus gyulladás, autoantigének felszabadítása révén indukálhatja az arra fogékony szervezetben az autoimmun folyamatot. Ezt látszik alátámasztani a thyreoiditis gyakorisága, bár másik vizsgálatunkban kialakulása és a nyaki irradiáció közötti összefüggés nem volt szignifikáns.

5. A biomarkereknek többlet információval kell rendelkezniük, könnyen vizsgálhatónak és kis költségigényűnek kellene lenniük, s jó lenne, ha már a HL diagnózisakor rendelkezésünkre állnának. Emiatt és a kevés, egymásnak ellentmondó nemzetközi adat miatt vizsgáltuk retrospektív módon 104 HL-es betegünk szövettani metszetében a hízósejtes, illetve eosinophil sejtes beszűrődés (együttes) prognosztikai szerepét. **Szöveti eosinophiliát (az eosinophilek > 5%-a sejteknek) a betegek 62%-ánál találtunk (jól egyezett mások adatával), 75%-ban volt kimutatható a hízósejtes beszűrődés, mindkettőre pozitív volt a betegek 44%-a, és mindkettőre negatív volt a betegek 8%-a.** Eredményeink szerint mind az eosinophil, mind a hízósejtes beszűrődés a cMC és a cNS esetében közel azonos arányú volt, a legritkább cLR-ben, NLP-ben pedig nem fordult elő. Az eosinophil, illetve hízósejt pozitívak és negatívak klinikai adatainak és EBV asszociációjának összehasonlításakor szignifikáns eltérés nem volt.

Mind a teljes, mind az eseménymentes túlélés a szöveti eosinophilia illetve hízósejt nélkülieknél volt a legkedvezőbb, de nem szignifikáns mértékben (eosinophilia esetén $p=0,582$, illetve $p=0,307$; mastocytosis esetén $p=0,092$, illetve $p=0,742$). A szöveti eosinophilia és a hízósejtes beszűrődés együttes hatásának vizsgálatakor mind a teljes ($p=0,719$), mind az eseménymentes túlélés ($p=0,362$) az egyaránt negatív

betegeknél volt a legjobb, míg a legkedvezőtlenebb az egyaránt eosinophil és hízósejt pozitívaknál volt, bár a különbség itt sem volt szignifikáns. Eredményeink kontrolljaként a klinikai gyakorlatban elterjedt, kedvező-kedvezőtlen, illetve IPS beosztás alapján is vizsgáltuk betegeink túlélését. Mind a korai, mind az előrehaladott stádiumban a klinikai prognosztikai rendszerek alapján a kedvező csoportokban szignifikánsan jobb túléléseket tapasztaltunk. Ilyen mértékű, határozott eltérést az eosinophil, illetve hízósejtes infiltrációjú betegeknél a beszűrődés nélküliekhez képest nem tudtunk kimutatni. Az ellentmondó irodalmi adatokban tapasztalataink azt erősítik, hogy a szöveti eosinophilia és mastocytosis (akár együttes) prognosztikai ereje sem jelent előnyt a jelenleg érvényes klinikai kockázati rendszerekkel szemben a napi gyakorlat számára.

6. Országos 2000-2003 közötti felmérésünk során az átlagos HL incidencia férfiak között 2,02/100000, nők között 1,59/100000 volt. A jelentett esetek alapján a HL előfordulása mindkét nemben, az utolsó hazai reprezentatív epidemiológiai felmérés adataihoz képest valamivel kisebb volt. A HL-es betegek felismeréskori átlagéletkora mindegyik vizsgálatban 40 év körüli (35,8-41,7) volt, fokozatos, mérsékelt csökkenést mutatott. A férfi/nő arány is csökkent, az utóbbi vizsgálatok során már közel azonos volt a számuk, ennek az oka nem ismert. Míg korábbi időszakokban egycsúcsú korgörbét figyelhattunk meg, addig napjainkban bimodális kormegoszlást tapasztalunk, egy fiatal (20-29 év) és egy időskori (50-59 év) csúccsal, hasonlóan a fejlett országokra jellemzőhöz. A korábban észlelt egycsúcsú korgörbék (és a valamelyest kisebb hazai incidencia) magyarázatául az szolgálhat, hogy főleg az idősebb betegek nem mindig onkohematológiai központokba kerültek kezelésre, és így adataik sem szerepeltek a hematológiai felmérésekben.

Hasonlóan, időrendben a szövettani altípusok megoszlása is egyre inkább a fejlett- iparosodott országokra jellemző, a cMC altípus előfordulásának szignifikáns csökkenését, és a cNS arányának növekedését észleltük. Nőknél a cNS, férfiaknál a cMC típus dominál. A bimodális korgörbe fiatalkori csúcsánál a cNS (és a nők) vannak túlsúlyban, míg az időskori második csúcsot a cMC (és férfi) többlet okozza. A lymphocita gazdag altípus előfordulásának csökkenése 1994-től az új klasszifikációk bevezetésétől, azaz a NLPHL forma elkülönítésétől figyelhető meg. Betegeinknél az NLPHL 3-4%-os gyakorisága kissé elmarad a nemzetközi adatoktól, a klinikai és kezelési jellemzőik megfelelnek az irodalomból ismerteknek. Bár a lymphocita gazdag

cHL (LRcHL) nagy morfológiai hasonlóságot mutat az NLPHL-el, a klinikai megjelenése és kezelhetősége inkább a klasszikus formához közelít. Az NLPHL ritkasága és kedvező klinikuma miatt a pontos diagnózis kiemelt fontosságú.

Szerencsére lerövidült (ma átlagosan 2,6 hónap) a HL-es betegek felismerésének ideje és a legutóbbi évtizedben, már a korai stádiumokban diagnosztizáltak vannak többségben, minden második beteg a II. stádiumban kerül felismerésre, de továbbra is B tünete van, több mint a felének. A korai stádiumú betegek fele-kétharmada, míg előrehaladott betegségben kb. ötöde kedvezőtlen prognózisú. Azonban a jelenlegi hazai gyakorlatban a prognosztikai tényezőket pontosabb meghatározása szükséges, mivel annak terápiás következményei vannak.

A 31 hónapos átlagos követési idő mellett a 3 éves, várható, teljes és eseménymentes túlélés az összes HL-es betegnél 91 és 83%, korai betegségben 96 és 87%, míg előrehaladottban 83 és 77% volt. A korai, kedvező prognózisú csoport teljes túlélésével lehetünk mindössze elégedettek. Sajnos a korai stádiumú betegek esetén is főleg az egy éven túli relapszus jelentős, és a korai kedvezőtlen csoport teljes túlélése sem különbözik jelentősen az előrehaladott, kedvező prognózisú csoport adatától (nem az utóbbi a nagyon jó). Korai stádiumban konszolidációs, (de) érintett mezős RT-t kell alkalmazni. Az előrehaladott stádiumú kedvezőtlen prognózisú betegek túlélése elmarad a jó nemzetközi adatoktól. Náluk a standard ABVD \pm RT-nél hatékonyabb - mint intenzifikált BEACOPP - kezelésre van szükség. Bár kezelési eredményeink javulnak, a HL-es betegek kezelésének időszakos elemzése szükséges nemcsak az érvényben lévő szakmai ajánlásokkal történő összevetésre, hanem a nemzetközi adatokkal történő összehasonlításra is. A sajátosságok és eltérések gyors közzé tétele segítheti a HL-es betegek nagyobb arányú gyógyulását.

7. Betegeink között 4% volt a refrakter (mind nő) és 20% a relabáló, összességében negyedüknél ismételt kezelésekre kell számítanunk. A relapszus gyakoribb volt az előrehaladott stádiumban felismertek, a csak RT-vel kezelték és az első kezelésre KR-be nem kerülők között. Nagyon fontos a nem reagáló, vagy progrediáló betegek korai felismerése, melyre az interim ¹⁸FDG PET/CT vizsgálat alkalmas. Kezelési intenzifikációt, közepedózisú kezeléseket használunk, mint pl. a DHAP, vagy az ICE, IGEV, a hazai finanszírozás alapján többségük, csak ún. „off label” alkalmazható. Kezelésük sokkal nagyobb gazdasági és érzelmi teherrel jár, mint az

elsődleges kezelésre tartósan KR-be kerülő betegeké. A refrakter és relabálók számára a HDT+aHSCT jelenti a legjobb terápiát, mellyel gyógyulási esélyeik is növekedtek (megkétszereződtek, illetve háromszorozódtak). A refrakter betegek túlélési esélyei azonban így is sokkal rosszabbak, mint a visszaeső betegeké, és a gyógyulás sajnos ma is csak 20% körüli (saját betegeink közül minden refrakter beteg meghalt 5 éven belül). A refrakter betegek átlagos túlélése 34 (24-60), a visszaesőké 131 (43-150) hónap volt. Jelenleg a refrakter és a HDT és aHSCT után sem lymphomamentes betegek kezelése nem megoldott, gyógyulási esélyük kicsi.

8. 128 Hodgkin lymphomás beteg ^{18}F FDG-PET vizsgálatát elemeztük, kezelést követően visszamaradó reziduális (döntően mediastinalis) tumor életképességének meghatározásában. A vizsgálatok a Debreceni PET Centrumban 1995-től történtek, az átlagos követési idő 75,5 (20-156) hónap volt. A kezelés és a PET között átlagosan 3,2 (1,5-5) hónap telt el, 89 betegnél (70%) volt negatív és 39 (30%) esetben pedig pozitív. A ténylegesen pozitív, ténylegesen negatív, fals pozitív, fals negatív betegek száma sorrendben 29, 83, 10, 6 (22,6; 64,9; 7,8; 4,7%) volt, ami azt jelenti, hogy a 89 negatív PET vizsgálat közül 6,7% volt fals eredmény, míg a 39 pozitív eredmény közül ugyanez 25,6%-nak adódott. A PET eredmények valós értékének megítélésében biopszia, a hagyományos képalkotók ismétlése, és a hosszú klinikai követés volt segítségünkre. Vizsgálatunk alapján így a kezelés utáni ^{18}F FDG-PET vizsgálat szenzitivitása 83%, specificitása 93%, pozitív prediktív értéke 74%, negatív prediktív értéke 93%, pontossága 88% volt. Vizsgálatunkban a fals PET pozitivitás valós probléma volt, thymus hyperplasia, sarcoidosis, pleuropneumonia, stb. okozta. Eredményeink összehasonlítása kapcsán, nemzetközi viszonylatban is nagyszámú HL-es, hosszú követésével bizonyítottuk a PET értékét, azaz kitűnő negatív és kisebb pozitív prediktív értékét, a kezelés utáni reziduális tumorszövet életképességének vizsgálatában, azaz a remisszió igazolásában vagy a relapszus előrejelzésében.

9. KR-ben lévő 151 HL-es pajzsmirigy vizsgálata során 17,2%-nál szubklinikus, 8%-nál manifeszt hypothyreosist, 1,3%-nál hyperthyreosist észleltünk. A hypothyreosis a nőknél (csak) másfélszer gyakoribb volt, mint a férfiaknál, és ez egyben azt is jelzi, hogy HL-es betegeknél a patomechanizmusa eltérhet a primer hypothyreosisétól, ahol 7-8-szor gyakoribb a nők között és hátterében leggyakrabban krónikus autoimmun thyreoditis áll. A hypothyreosis leggyakrabban - a betegek

harmadában - a nyaki sugárkezelésben is részesülteknél alakult ki, mely az RT-t követő hatodik évtől már a betegek felében megfigyelhető volt. A pajzsmirigy ellenes antitest vizsgálata során az összes beteg 18,5%-ban találtunk aHTG és/vagy aTPO, és 1,3%-ban TRAK pozitivitást. Az antitest pozitív HL-es betegek között szignifikánsan több nő volt, és a betegek 53,6%-ban pajzsmirigy funkciós eltérések is voltak. A kóros pajzsmirigy funkciójú HL-es betegeink harmadában (az euthyreoid csoporthoz képest háromszor gyakoribb) volt a pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás, amely autoimmun folyamat lehetőségét veti fel. Fordítva elmondható, hogy AT pozitív betegek több mint felében a pajzsmirigy funkcionális eltérése is megfigyelhető volt. Ellentétben a kezelési forma (nyaki RT) és a pajzsmirigy funkció károsodása közötti kapcsolathoz képest nem találtunk szignifikáns összefüggést az AT pozitivitás és a HL-es betegek kezelési módja között. Ezek alapján nem tudtuk megerősíteni azt a feltevést, hogy a nyaki RT során károsodott pajzsmirigyből felszabaduló autoantigének indíthatják el a thyreoidist. E mellett szól az is - mivel a férfiak és a nők kezelése hasonló volt - hogy az AT pozitivitás a nők között négyszer gyakoribb volt, de kétségtelen, hogy nem érte el az autoimmun thyreoiditisben ismert 7-8-szoros arányt. Az, hogy az egészséges populációhoz képest HL-es betegeinknél jóval gyakrabban, közel ötödében kimutatható volt pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás azt sugallja, hogy a HL-es betegek hypothyreosisát a pajzsmirigy irradiációs károsodása mellett, a terápia formájától függetlenül jelentkező gyakoribb thyreoiditis is okozhatja, melyben a HL-es betegek jól ismert immunregulációs zavara és infekciójajlama játszhat szerepet. Betegeinknél észlelt gyakori pajzsmirigy funkciós és/vagy thyreoiditises eltérések a gondozás során nemcsak a rutinszerű szűrővizsgálat szükségességére hívja fel a figyelmet, hanem a jelenleg kezelésre kerülő betegek RT-jének gondos megtervezésére is. A hypothyreosis és/vagy thyreoiditises betegek esetében - akár izohormonális kezelésként is - hormon szubsztitúció szükséges a további szövődmények megelőzésére.

10. KR-ben lévő 143 HL-es beteg mellékpajzsmirigy funkcionális vizsgálata során jelentős calcium, foszfát és parathormon eltéréseket nem észleltünk, még a nyaki RT-ben részesült betegeknél sem. Indirekt immunfluoreszcens technikával mellékpajzsmirigy ellenes AT-et sem tudtunk kimutatni azoknál, akiknél korábban pajzsmirigy ellenes AT pozitivitást találtunk. A mellékpajzsmirigyek károsodásával a HL kezelését követő hosszabb idő múlva sem kell számolnunk, még nagyobb dózisú nyaki RT esetén sem, melyet a mellékpajzsmirigy radiorezisztenciája, vagy jelentős rezerv kapacitása

magyarázhat.

11. Tartósan KR-ben lévő **124 HL-es beteg echocardiographiás vizsgálata során a 38,7%-uknál észleltünk legalább I. fokú insuffitientiát**, amely fele többes volt, stenosis nem fordult elő. A vitiumok kétharmada I. fokú volt, 78,7%-a a bal szívfélben, leggyakrabban a mitralis areában volt kimutatható. A nők között szignifikánsan gyakoribb volt, és leggyakrabban a mediastinalis RT-t kapók között (63%) volt kimutatható. Mivel a vitiumos betegek fiatalabbak voltak a HL kezelésekor, a fiatalabb életkorban történő kezelés is rizikótényező lehet annak kialakulására. A pericardium megvastagodása betegeink 20%-ban volt kimutatható, súlyos krónikus pericarditist csak ritkán észleltünk, ekkor a pericardialis folyadékgyülem miatt fenestrációra volt szükség és a pericardium szövettani vizsgálata postirradiációs krónikus konstrictív pericarditist igazolt.

76 régebben kezelt HL-es beteg myocardium metabolikus és perfúziós károsodásának kettős izotópos scintigraphias (DISA) vizsgálata során 42 betegnél volt perfúziós és/vagy metabolikus zavar (DISA pozitív csoport), 34 betegnél nem volt kóros eltérés (DISA negatív csoport). A HL kezelése és a vizsgálat között átlagosan 16,1 (5-33) év telt el. A DISA pozitívak között szignifikánsan gyakrabban volt a mellkasi panasz, és a nyugalmi EKG-én az ischaemias eltérés. A terheléses ischaemia és a falmozgászavar is gyakoribb volt közöttük, de nem szignifikánsan. Bár mellkasi panasza több mint a betegek felének volt, nem invazív módszerekkel végzett kivizsgálás során szignifikáns ischaemiás eltérés csak jóval kevesebb beteg esetében fordult elő. Ugyanakkor diasztolés diszfunkció a betegek közel 40%-ban volt az echocardiographia során, melynek kialakulása összefüggést mutatott a kezelés módjával: míg a csak RT-ban részesült betegek között 44%-ban, a mellkasi RT-ban és KT-ban is részesült betegek közt 43%-ban, addig a mellkasi irradiációval nem kezelték között csupán 26%-ban fordult elő. Az eltérés jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,349$). A mellkasi panaszokat jelző betegek myocardialis perfúziója szignifikánsan kisebb volt az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban (a 10, 14, 15, 16-os szegmensekben). A glükóz-anyagcsere a 9-es és 10-es szegmensekben volt csökkent mértékű. A perfúzió és anyagcsere relatív értékének különbsége sehol sem bizonyult jelentősnek. A terheléses EKG, illetve echocardiographiás vizsgálatok során tapasztalt eltérések nem jártak együtt szignifikáns szívizom-perfúzió, vagy anyagcsere változásokkal egyik régióban sem. Egyedül a relatív

perfúzió és anyagcsere legnagyobb különbsége (a maximális eltérés mértéke) érte el szignifikancia-határt kóros echocardiographiás lelet esetén ($p=0,049$). A relatív szegmentális perfúzió, anyagcsere mértékek, valamint a kettő különbsége egyik kezelési csoport között sem mutatott szignifikáns eltérést. A minimális perfúzió értéke viszont szignifikánsan ($p=0,031$) kisebb volt a mediastinalis sugárkezelésben részesülteknél. Az RT atherogen hatását támasztja alá az is, miszerint a sugárkezelték között szignifikánsan kisebb mértékűnek találtuk a minimális perfúzió értéket az irradiációban nem részesültekkel szemben, a nyugalmi perfúziózavar leginkább az inferior falon és a basalis szegmensekben fordult elő, mely érintett lehet mind a mantle, mind pedig a fordított Y mezőkben is. A RT okozta koszorúsér betegség kialakulását és súlyosságát fokozzák a hagyományos CV rizikófaktorok, betegeinknél a CV rizikófaktorok jelenléte nem mutatott összefüggést a pozitív DISA vizsgálattal. Magyarázata lehet, hogy már kismértékű laboratóriumi eltérést is pozitívnak tekintettünk, és hogy betegeink már korán tanácsadásban, effektív vérnyomás- és vérzsír csökkentő terápiában részesültek. Vizsgálataink alapján a mediastinális RT-ben is részesült HL-es betegek között gyakori a vitium, a pericardium és a myocardium eltérése, korai coronariosclerosis-hoz vezethet, mely súlyos következményekkel járhat. Régebben kezelt betegek gondozása során időszakos kardiológiai ellenőrzés és az eltéréseknek megfelelő gyógyszeres vagy műtéti kezelés szükséges. Fontos a hagyományos rizikófaktorok kezelése. Új betegek RT-je során - a modern sugárterápiás berendezések használata mellett is - a mediastinum minél kisebb területének (a szív kitakarásával), 35 Gy dózist meg nem haladó sugárkezelése javasolt.

12. Tartósan KR-ben lévő 120 HL-es beteg carotis artériáit vizsgálva 18,9%-ban diagnosztizáltunk az intimasclerosistól a 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő eltéréseket - mely az irodalmi adatoknak megfelel. 50%-os, vagy annál súlyosabb arteria carotis stenosis a betegek 2,2%-ban volt észlelhető, panaszokat azonban csak az aneurysma ruptura és occlusio okozott. Betegeinket két csoportba osztottuk aszerint, hogy kezelésük során részesültek-e nyaki irradiációban. A nyaki RT-ben részesülteknél szignifikánsan több carotis eltérést igazoltunk, mint a kontroll csoportban, de a nyaki RT-t nem kapó HL-esekhez képest nem volt szignifikáns a különbség. Azon betegeinknél, akik nyaki RT-ben részesültek, de intimasclerosis vagy a. carotis stenosis nem volt kimutatható, az intima-media vastagságot nagyobbak találtuk; csak a betegek hosszú követése fogja eldönteni, hogy ezen eltérések hajlamosítanak-e szignifikáns

stenosisok kialakulására. 40 évesnél fiatalabb betegeinknél csak a nyaki RT-ben részesültek között észleltünk a. carotis eltérést, ennek oka az lehet, hogy fiatalabb életkorban az irradiációnak van inkább meghatározó szerepe a kialakulásukban, és az egyéb atherogén rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia stb.) szerepe még kisebb, idősebb HL-esekben viszont ezek is igen meghatározóak.

13. Nyaki RT-ben részesült és nem részesült korábban kezelt **HL-es betegeink fogászati és paradontológiai állapotát** kontroll csoporthoz hasonlítottuk. Szubjektív xerostomiát mindhárom csoportban a betegek közel 1/5-e jelzett, azonban sialometriával ez egyikükénél sem volt objektívizálható. Mindkét HL-es csoportban kisebb volt azonban a nyáltermelés átlagértéke a kontroll csoporthoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns. A nyaki RT-ben részesült betegek között volt a legkisebb a nyál puffer kapacitása, azonban az eltérés itt sem volt szignifikáns. A DMFT (decayed, missing, filled teeth)-index és a paradontológiai állapotra jellemző index szintén a nyaki RT-t kapott HL-esek körében volt a legkedvezőtlenebb, és a DMFT index ebben a betegcsoportban szignifikánsan rosszabb volt a kontroll csoporthoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy bár a nyáltermelés kedvezőtlen változása és a cariogen flóra felszaporodása is reverzibilis folyamat, a kezelés során kialakult károsodások összessége hosszú távon mégis szignifikáns mértékben rontja a HL-es betegek fogászati állapotát, melyben jelentős szerepe lehet az irradiációnak, de természetesen a KT következtében kialakuló neutropeniának és immunszuppresszióknak is. Fontos a fokozott szájhigiénia, a rendszeres fogászati ellenőrzés hangsúlyozása, mely az irradiációs mezőben kialakuló másodlagos tumorok (szájüregi, fej-nyaki) korai felismerésében is segítségünkre van.

14. A fatigue (FA) vagy krónikus fáradtság kialakulásában szerepet játszanak a tumor (tömeg) direkt hatásai, a kezelések és mellékhatásaik, társuló betegségek/állapotok, egyéb tünetek és pszichoszociális tényezők. A 85 nő és 83 férfi HL-es betegünk a vizsgálatkor 43,1 éves (18-77), a diagnózistól eltelt idő 9,5 (0-36) év volt. **Az átlagos FA érték 35,49 volt, csak a betegek 23,8 %-a bírt „normális fatigue értékkel” (FA<20).** Nem találtunk a fatigue szempontjából szignifikáns különbséget a diagnóziskor észlelt életkor, a nemek, a stádiumok, az általános tünetek jelenléte, a szövettani altípusok vonatkozásában. Az első kezelésként alkalmazott RT esetén nem szignifikánsan az életminőség rosszabb volt (QL2 érték kisebb), és a relabálóknál a krónikus fáradtság mértéke (FA érték) nagyobb volt, és nem volt különbség az első

kezelésre való reagálás vonatkozásában. Szignifikánsan nagyobb FA érték jellemezte a vizsgálat időpontjában alacsonyabb hemoglobin szinttel (FA: 44,42), mint a normális hemoglobin szinttel rendelkező betegeket (FA: 33,7) ($p=0,05$). Az életminőséget jelző érték (QL2) szignifikánsan kisebb volt, a késői szövődményekben szenvedő betegeknél (átlagos QL2: 45,53), mint akiknél nem voltak késői szövődmények (átlagos QL2: 67,57; $p<0,001$). Szignifikánsan kisebb volt a QL2 a gyógyult betegeknél is (átlagos QL2: 52,5), összehasonlítva a nem gyógyultakkal (átlagos QL2: 67,48; $p<0,001$). Valójában a kezeléstől eltelt idő függvényében vizsgálva a csoportokat, a FA egyre nagyobb (súlyosabb), az életminőség rosszabb (QL2 csökkent) és a terápiát követő 20. év után pedig kiugróan kóros értékeket észlelünk. A legalább 10 éve betegségmentesek csaknem harmada (15 beteg), legalább 20 évvel a vizsgálat előtt került KR-be. Nem találtunk azonban összefüggést meghatározott szövődmények és a fatigue vagy az életminőség között. A késői szövődményekben szenvedőknél a fizikai, feladati és érzelmi „funkció” szignifikánsan csökkent, a dyspnoe és fájdalom szignifikánsan nagyobb volt, mint a szövődménnyel nem rendelkező csoportban. Hasonló mértékben a fizikai aktivitás csökkent, a dyspnoe érték nagyobb volt a gyógyult csoportban, mint a nem gyógyultak között, itt összefüggésbe hozható esetleg azzal, hogy az 52 beteg közül 30 kapott mellkast érintő sugárkezelést.

15. 1975 és 1994 között elsődlegesen kezelt betegek közül **90 gyógyult általános egészségi állapotát vizsgáltuk, átlagos túlélésük a HL felismerésétől 17,4 év (10-30 év) volt.** A kezelések késői szövődményei közül a leggyakoribb a cardiovascularis (37,78%), a pulmonális (32,22 %), a pajzsmirigy károsodása (24,44%), és a carotis atherosclerosis (18,89%) volt. A betegek 9%-ában jelentkező második malignus tumorból kb. 2%-ban hematológiai malignitás (döntő többségben NHL) nagyobb részüknél (6-7%) solid tumor (leginkább bronchus és emlő cc) volt. A néhány esetben előforduló ileus, bőr és izomkárosodások a sugárkezelés következményei voltak, mint ahogy a fordított Y típusú RT bal oldali vesekárosító hatása is, amely döntően inkább morfológiai jellegű és nem funkcionális volt. Összesen csak 16 gyógyult (17,8%) betegnél nem észleltünk késői kezelési szövődményt. A vizsgált periódus összes betegének 35%-a halt meg, átlagosan 5,46 (0-28) évvel a diagnózist követően, több mint az 50%-uk az alapbetegség progressziója miatt. Az alapbetegségből eredő mortalitást már a HL diagnózist követő 5. évben meghaladja az egyéb okokból (leginkább kezelési

szövődmények) bekövetkező halálozás, fokozatosan növekszik az aránya és 15 évvel a diagnózist követően HL-ből eredő mortalitást már nem észleltünk.

V. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az EBV infekció a magyarországi HL etiológiájában is szerepet játszik, mivel a betegek közel felében az EBV asszociáció kimutatható, gyakoribb férfiakban és cMC altípusban.

Az EBV+ HL-es betegeink mind II-es latenciatípusba tartoztak, de egyöntetűen egyik HL-EBV asszociáció betegségmodellbe sem voltak besorolhatóak.

Az EBV asszociációnak nem volt szignifikáns hatása a kezelési eredményekre és a túlélésre, ez alapján a prognosztikai jelentősége nem volt bizonyítható.

2. A magyarországi HL kialakulásában a HGV szerepe nem valószínű, a HCV etiológiai tényezőként nem kizárható.

3. KR-ben lévő Hodgkin lymphomás betegek regulatív T-sejtjeinek vizsgálata során elsőként írtuk le, hogy a természetes és indukálható regulatív T-sejtek aránya és abszolút száma egyaránt emelkedett a betegek perifériás vérében. A $CD4^+CD25^{+}$ "bright" tolerogén regulatív T-sejtek emelkedése a Hodgkin lymphoma jellemző sajátysága, mert $CD4^+IL-10^+$ és $CD8^+IL-10^+$ sejtek emelkedése az emlő tumorosoknál méginkább megfigyelhető volt. HL-ben a regulatív T-sejtek számának változása nem függött a kezelés óta eltelt időtől és a korábbi terápia típusától, vagy az EBV asszociációtól.

4. Nagyszámú HL-es betegpopulációban az autoimmun kórképek társulásának gyakoriságát 8,6%-nak találtuk, mely kétszer nagyobb, mint a teljes lakosság körében. Döntően az autoimmun betegség a másodlagos, akár évtizedekkel később követi a HL-t, inkább szervspecifikus, vizsgálatunkban a leggyakoribb a thyreoiditis volt.

5. HL-es betegek nyirokcsomóinak eosinophil és hízósejt (akár együttes) infiltrációja nem volt szignifikáns hatással a túlélésre. Mint biomarker nem alkalmas a rutin gyakorlatban a prognózis megítélésére.

6. Hazánkban elsőként vizsgálva a HL természetrajzának változását, bemutattuk, hogy a felismeréskori átlagéletkor fokozatosan, mérsékelten csökkent. A korgörbe ma már bimodális, egy fiatal és egy időskori csúccsal, hasonlóan a fejlett országokra jellemzőhöz. A férfi/nő arány is csökkenő tendenciát mutat. A cMC altípus

előfordulásának szignifikáns csökkenése, és a cNS arányának növekedése észlelhető. Nőknél a cNS, férfiaknál a cMC típus dominál.

Lerövidült a HL diagnosztizálásának az ideje, az utóbbi évtizedben már a korai stádiumban felismert betegek vannak többségben, minden második beteg a II. stádiumban kerül felismerésre, de továbbra is nagyobb részüknél B tünete van. A betegek fele-kétharmada a korai, és kb. ötöde az előrehaladott betegségben kedvezőtlen prognózisú, de a hazai napi gyakorlatban a rizikó tényezők pontosabb meghatározása szükséges.

Az előrehaladott stádiumú, kedvezőtlen prognózisú betegek túlélése elmarad a jó nemzetközi adatoktól, itt hatékonyabb kezelésre van szükség.

7. Betegeink között 4% refrakter és 20% relabált, így a betegek negyedénél ismételt kezelések történtek. Az első kezelésre nem megfelelően reagálók korai felismerése szükséges, akiknél a HDT és aHSCT nyújtja a legjobb esélyt. Hazai tapasztalatunk is azt mutatja, hogy a refrakter és a HDT+aHSCT-t követően sem betegségmentes vagy relabáló betegek gyógyulási esélyei ma minimálisak.

8. Nemzetközi viszonylatban is nagyszámú HL-es beteg hosszú távú követésével igazoltuk a ¹⁸FDG-PET pontosságát, azaz kitűnő negatív és kisebb pozitív prediktív értékét a kezelés utáni reziduális tumorszövet életképességének megítélésében, a remisszió bizonyításában és a relapszus előrejelzésében.

9. A régebben kezelt HL-es betegeink között felmértük a kezelések szövődményét, igazoltuk, hogy a gyakori hypothyreosis kialakulása szignifikáns összefüggést mutat a nyaki RT-vel. Az így kezelt betegek harmadában, az RT-t követő hatodik évtől felében mutatható ki hypothyreosis. A régebben kezelt HL-es betegek ötödében észlelt thyreoditis nem mutat szignifikáns összefüggést a nyaki RT-vel, kialakulásában többek között a HL-ben gyakori immunregulációs eltérések játszhatnak szerepet. Az eltérések miatt pajzsmirigy hormon szubsztitúció szükséges a további szövődmények megelőzésére.

10. A mellékpajzsmirigy károsodásával - a pajzsmiriggyel ellentétben - a HL kezelését követő hosszabb idő múlva sem kell számolnunk.

11. Hazai HL-es betegek harmadában-felében igazolható valamilyen cardiovascularis károsodás, mely döntően a mediastinális RT alkalmazásával függ össze. A betegek közel 40%-nál észleltünk legalább I. fokú insuffitientiát, amely fele többes volt, stenosis nem fordult elő, többségében a bal szívfélben, leggyakrabban a mitralis areában volt

kimutatható. A nők rizikója nagyobb, valamint a fiatalabb életkorban való kezelés is kockázati tényező. A pericardium megvastagodását 20%-ban észleltük, ritka volt a krónikus pericarditis.

Diasztolés diszfunkciója a betegek harmadának volt, valószínűleg ez is a mediastinalis RT-vel magyarázható, bár az összefüggés nem szignifikáns. DISA technikával elsőként vizsgálva HL-es betegek myocardiumának késői károsodását, megállapítottuk, hogy a mediastinális RT szignifikánsan csökkentette a minimális perfúziós értéket, illetve, hogy a mellkasi panaszokkal bíró betegeknél az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban a myocardialis perfúzió szignifikánsan kisebb volt, mely az RT késői cardialis mellékhatásait igazolja. Megelőzésükben a mediastinális RT volumenének és dózisének csökkentése hangsúlyozandó. A CV szövődmények gyakoriak, felismerésük és megelőzésük miatt a régebben kezelt HL-es betegek rendszeres cardiovascularis vizsgálata és a hagyományos rizikó faktorok kezelése szükséges.

12. Korábban kezelt HL-es betegeinknél kb. 20%-ban észleltünk a. carotis arteriosclerosist/stenosiszt, mely gyakoribb volt a nyaki RT-ben is részesülőknél. A szignifikáns stenosisok azonban ritkák voltak. Ebben a csoportban az intima-media vastagságot már eltérés nélküli betegeknél is nagyobbak találtuk.

13. Nemzetközi viszonylatban is elsőként vizsgálva a tartós remisszóban lévő HL-es betegek fogászati és paradontologiai státuszát megállapítható volt, hogy a nyaki RT-ben részesült HL-es betegek általános fogászati státusa szignifikánsan rosszabb a kontroll (nem HL-es) csoporténál, ami a nyáltermelés mennyiségi és minőségi változásával magyarázható.

14. Hazai viszonylatban elsőként vizsgáltuk a HL-es betegek krónikus fáradtságát, mely a betegek háromnegyedénél volt kimutatható, nem mutatott összefüggést a betegek és a HL jellemzőivel, bár relabálóknál értéke nagyobb volt, de nem szignifikánsan. Megerősítettük, hogy a csökkent hemoglobinszinttel rendelkezők FA értéke nagyobb. Nemzetközi viszonylatban is elsőként írtuk le, hogy a gyógyultak (régebben kezelték) és a kezelések késői szövődményeiben szenvedők között mindkét csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a krónikus fáradtság és rosszabb az életminőség. A fizikai, feladati és érzelmi „funkció” csökkenése mellett a nagyobb fájdalom és dyspnoe volt karakterisztikus. Az egyik leggyakoribb késői szövődmény, felismerése és kezelése sajnos nem történik meg.

15. Megállapítottuk, hogy gyógyult HL-es betegeink közel 80%-ában van(nak) valamilyen késői kezelési szövődmény(ek), hasonlóan súlyos felnőtt HL-es populációról ismereteink szerint közlés nincsen. A kezelési szövődményekből eredő halálozás már a HL diagnózisát követő ötödik évben meghaladja a HL progressziójából bekövetkezőt.

VI. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTHATÓSÁGA

Eredményeink közül a Hodgkin lymphoma klinikai gyakorlatában közvetlenül is hasznosíthatónak az alábbiakat véljük:

- 1.** HL-ben az EBV asszociáció és a nyirokcsomó eosinophil és hízósejt infiltrációja nem alkalmazható biológiai prognosztikai markerként.
- 2.** A HL-es betegek közel 20%-ában valamely hepatitis vírus fertőzöttség mutatható ki, kérdés a reaktiváció lehetősége, erre a kezelés és gondozás során figyelni kell.
- 3.** HL-es betegeknél az autoimmun betegségek gyakrabban jelentkezhetnek, erre gondozásuk során fokozottan kell figyelni.
- 4.** A hazai rutin gyakorlatban a rizikó tényezők pontosabb meghatározása szükséges, mivel ennek terápiás következménye van. Korai stádiumban konszolidációs, (de) érintett mezős RT-t kell alkalmazni. Az előrehaladott stádiumú, kedvezőtlen prognózisú betegek hatékonyabb kezelésére van szükség. Javasolt a HL-es betegek kezelési adatainak időszakos elemzése, nemcsak az érvényben lévő szakmai ajánlásokkal való összevetésre, hanem a nemzetközi adatokkal történő összehasonlításra is.
- 5.** Az első kezelésre nem megfelelően reagálók és visszaesők korai felismerése szükséges, ma a HDT+aHSCT nyújthatja a legjobb esélyt számukra. Jelenleg a refrakter és a HDT+aHSCT után sem lymphomamentes betegek gyógyulási esélye kicsi, újabb terápiákra van szükség.
- 6.** A kezelés után végzett ¹⁸FDG-PET (CT) negativitása esetén jó biztonsággal betegségmentességet vélelmezhetünk, további kezelésre nincsen szükség. Pozitív eredmény esetén, mivel ebből fals pozitív minden negyedik, a PET pozitivitás megerősítése szükséges biopsziával, vagy a hagyományos képalkotók, PET vizsgálat ismétlésével, és/vagy a betegek követésével. Csak megerősítő eredmények birtokában indokolt az újabb kezelés.

- 7.** Betegeinknél észlelt gyakori pajzsmirigy funkciós és/vagy thyreoiditises eltérések a HL-es betegek gondozása során nemcsak az időszakos, rutinszerű szűrővizsgálat szükségességére hívja fel a figyelmet, hanem a jelenleg kezelésre kerülő betegek RT-jének gondos megtervezésére is. A hypothyreosisos és/vagy thyreoditises betegek esetében - akár izohormonális kezelésként is - pajzsmirigy hormon szubsztitúció szükséges a további szövődmények megelőzésére.
- 8.** A klinikai gyakorlatban a mellékpajzsmirigy károsodásával még nagyobb dózisu nyaki irradiáció és a HL kezelését követő hosszabb idő után sem kell számolnunk.
- 9.** Régebben kezelt betegek gondozása során időszakos kardiológiai ellenőrzés, illetve az eltéréseknek megfelelő gyógyszeres vagy műtéti kezelés szükséges. Fontos a hagyományos rizikófaktorok felismerése és kezelése. Új betegek RT-s kezelése során - a modern sugárterápiás berendezések használata mellett is - a mediastinum minél kisebb területének (a szív kitakarásával) és 35Gy dózist meg nem haladó sugárkezelése javasolt. A DISA vizsgálat segítségünkre lehet a metabolikus, valamint a perfúziós zavarból adódó mellkasi fájdalom elkülönítésére. Bár a macroangiopathiás és így intervencióra is alkalmas betegek nagy része DISA vizsgálatral is kiszűrhető, a módszer érzékenységét a fizikai/kémiai terhelés alkalmazása növelheti.
- 10.** A nyaki RT-ben részesült betegeknél fontos a fokozott szájhigiéna, a rendszeres fogászati ellenőrzés hangsúlyozása, mely az irradiációs mezőben kialakuló másodlagos tumorok (szájüregi, fej-nyaki) korai felismerésében is segítségünkre van.
- 11.** Jobban kell figyelni az egyik leggyakoribb (késői kezelési) szövődményre, a krónikus fáradtságra, mely nagymértékben befolyásolja a HL-es betegek életét, ki kell használni a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségeit.
- 12.** A HL-es betegek gondozása során a kezeléstől eltelt idővel egyre inkább a kezelési szövődmények kerülnek előtérbe, időben történő felismerésük és kezelésük alapvető fontosságú.

VII. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

1. Miltenyi Zs, Magyarai F, Simon Zs, **Illés A**: Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. Tumori, 2010; 96: 594-600. **IF:0,863**
2. **Illés Á**: Aktualitások, kérdések a Hodgkin-lymphoma diagnosztikájában. Hemat Transzfuziol, 2010; 43: 49-58.
3. Molnar Zs, Miltenyi Zs, Keresztes K, Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Simon Zs, **Illes A**: Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long-term follow-up results. Neoplasma, 2010; 57: 349-354. **IF:1,192**
4. Miltényi Zs, Simon Zs, Payer E, Váróczy L, Gergely L, **Illés Á**: Refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 2010; 151: 172–178.
5. Molnar Zs, Miltenyi Zs, Keresztes K Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Simon Zs, **Illes A**: The long-term follow-up also verifies the great posttreatment predicitive value of FDG-PET in Hodgkin Lymphoma Patients. Revista de Medicina si Farmacie, 2009, 55: 42-52.
6. **Illes A**, Varoczy L, Papp G, Wilson CP, Alex P, Jonsson R, Kovacs, T, Konttinen YT, Zeher M, Nakken B, Szodoray P: Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: A transition from immune-reactivity to malignancy.Scand J Immunol, 2009; 69: 387-400. **IF:2,108**
7. **Illés Á**: Interim ¹⁸FDG-PET/CT a lymphomák kezelésében. Magy Belorv Arch, 2009; 62: 207-218.
8. Simon Z, Ress Z, Toldi J, Trauninger A, Miltenyi Z, **Illes A**:Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma: coincidence or genetic susceptibility? Int J Hematol, 2009; 89: 523-528. **IF:1,168**
9. Molnár Zs, Simon Zs, Borbényi Z, Deák B, Galuska L, Keresztes K, Miltényi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Trón L, Várady E, **Illés Á**: Az FDG-PET prognosztikai értéke Hodgkin-lymphomás betegek követésében - hosszú távú eredményeink. Orv Hetil, 2009; 150: 2133-2138.
10. Simon Zs, Molnár Zs, Tóth E, Keresztes K, Várady E, Schneider T, Deák B, Rosta A, **Illés Á**: A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma klinikai jellemzői két hazai centrum adatai alapján. Hematol Transzfuziol, 2008; 41: 81-92.
- 11/a. Simon Zs, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, **Illés Á**: Késői miokardialis károsodás vizsgálata Hodgkin lymphomás betegekben echokardiográfiával és dual izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el. Cardiol Hung, 2008; 38: 328-335.
- 11/b. Simon Zs, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, **Illés Á**: Myocardial lesions in long term survivors of Hodgkin disease; an echocardiographic and dual isotope F-18 FDG/Tc-99m MIBI SPECT study. Cardiol Hung, 2008; 38:

336-343.

12. Szekely Gy, Miltenyi Zs, Mezey G, Simon Zs, Gyarmati J, Gergely L, Bognar L, **Illes A**: Epidural malignant lymphomas of the spine: collected experiences with epidural malignant lymphomas of the spinal canal and their treatment. Spinal Cord, 2008; 46: 278-281. **IF:2,071**
13. Simon Zs, Tarr T, Tóth L, Szűcs G, **Illes A**: Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma. Rheum Int, 2008; 28: 719-723. **IF:1,327**
14. **Illes A**, Simon Zs, Toth E, Rosta A, Miltenyi Zs, Molnar Zs: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma (NLPHL) - clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma-centers. Pathol Oncol Res, 2008; 14: 411-421. **IF:1,260**
15. Simon Zs, Ress Zs, Gáll K, Ivancsó B, Szabó J, Tar I, **Illés Á**: Hodgkin-lymphomás betegek nyaki sugárkezelésének késői hatása a parodontológiai statuszra és a cariogen szájfűrőrára. Hemat Transzfuziol, 2007; 40: 353-358.
16. **Illés Á**: Szemléletváltás a Hodgkin-lymphoma (HL) diagnosztikájában és kezelésében. Hematol Transzfuziol, 2007; 40(suppl 1): 74-78.
17. Garai I, Fekésházy A, **Illés Á**: A PET, PET/CT szerepe a lymphomák klinikumában. Hematol Transzfuziol 2007; 40(suppl 1): 40-43.
18. Miltenyi Zs, Simon Zs, **Illes A**: Fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. Hematol Transzfuziol, 2007; 40: 241-247.
19. Miltenyi Zs, Keresztes K, Vegh J, Szekely Gy, **Illes A**: What Is the Price of Survival in Hodgkin's Lymphoma? Long-term follow-up of cured patients. Hematol Oncol, 2007; 25: 178-183. **IF:2,18**
20. Keresztes K, Szöllősi Z, Simon Z, Tárkányi I, Nemes Z, **Illes A**: Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin's lymphoma. Pathol Oncol Res, 2007; 13: 237-242. **IF:1,272**
21. Tarr T, Kiss E, Tóth L, Szűcs G, **Illés Á**: Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban. Hemat Transzfuziol, 2007; 40: 15-40.
22. Simon Zs, Keresztes K, Miltenyi Zs, Ress Zs, Váróczy L, Vadász Gy, Gergely L, **Illés Á**: Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalataink az utóbbi évtizedben. Orv Hetil, 2007; 148: 675-682.
23. Keresztes K, Simon Zs, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, **Illés Á**: Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban. Hemat Transzf, 2006; 39: 56-62.
24. **Illés Á** : Hodgkin-lymphoma. Orv Hetil, 2006; 147: 1282-1283.
25. Barath S, Aleksza M, Keresztes K, Toth J, Sipka S, Szegedi Gy, **Illes A**: Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. Acta Haematol, 2006; 116: 181-185. **IF:1,564**
26. Keresztes K, Miltenyi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szollosi Z, Nemes Z, Olah E, **Illes A**: Association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin's Lymphoma in the

- North-Eastern part of Hungary: Effects on therapy and survival. *Acta Haematol*, 2006; 116: 101-107. **IF:1,564**
27. Miltényi Zs, Székely Gy, Keresztes K, Végh J, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, **Illés Á**: Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei. *Magy Belorv Arch*, 2005; 58: 25-31.
 28. Keresztes K, Bessenyei B, Szöllősi Z, Beck Z, Miltényi Zs, Nemes Z, Oláh É, **Illés Á**: Hodgkin-lymphomás betegek Epstein-Barr-vírus-asszociációjának vizsgálata. *Orv Hetil*, 2005; 146: 1575-82.
 29. **Illés Á**, Udvardy M, Molnár Zs: Az előrehaladott Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil*, 2005; 146: 195-202.
 30. Miltényi Zs, Székely Gy, Simon Zs, Keresztes K, **Illés Á**: Arteria carotis eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között. *Magy Onkol*, 2005; 49: 343-347.
 31. Keresztes K, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, **Illés Á**: Epstein-Barr-vírus-asszociáció Hodgkin-lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre. *Hematol Transzfuziol*, 2005; 38: 65-75.
 32. Ress Zs, Mekkel G, **Illés Á**: Hodgkin-lymphoma, Graves-Basedow kór és myasthenia gravis ritka társulása. *LAM*, 2005; 15: 296-300.
 33. Miltényi Zs, Keresztes K, Újhelyi L, Kovács J, **Illés Á**: Nephrosis szindrómával járó Hodgkin-kór. *Orv Hetil*, 2005; 146: 1357-1360.
 34. Aleksza M, Keresztes K, Baráth S, Sipka S, **Illés Á**: Immunológiai eltérések hosszan túlélő Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Immun*, 2005; 4: 19-25.
 35. Molnár Zs, Ésik O, **Illés Á**: Korai stádiumú Hodgkin-kór elsődleges kezelése. *Orv Hetil*, 2005; 146: 57-61.
 36. **Illés Á**, Keresztes K, Miltényi Zs, Molnár Zs: A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai (A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója). *Hematol Transzfuziol*, 2004; 37: 155-165.
 37. **Illés Á**: Hodgkin-kór kezelésében a több (kinek) jobb? *Magy Onkol*, 2004; 48: 157-161.
 38. Miltenyi Zs, Keresztes K, Garai I, Edes I, Galajda Z, Toth L, **Illes A**: Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Cardiovasc Rad Med*, 2004; 5: 38-43.
 39. Keresztes K, Lengyel Zs, Devenyi K, Vadasz Gy, Miltenyi Zs, **Illes A**: Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol*, 2004; 112: 194-199. **IF:1,373**
 40. Miltenyi Zs, Keresztes K, Lakos G, Varoczy L, Miltenyi L, **Illes A**: Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyreoid gland? *Acta Haematol*, 2004; 112: 148-151. **IF:1,373**
 41. Miltényi Zs, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, Keresztes K, Váróczy L, **Illés Á**: Korai coronari sclerosis Hodgkin-kórban. *Magy Belorv Arch*, 2003; 56: 157-162.
 42. **Illes A**, Biro E, Miltenyi Zs, Keresztes K, Varoczy L, Andras Cs, Sipka S, Bako Gy:

- Hypothyreoidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease, *Acta Haematol*, 2003; 109: 11-17. **IF:1,874**
43. Keresztes K, Takacs M, Horanyi M, Miltenyi Zs, **Illes A**: HCV and HGV infection in Hodgkin's disease. *Pathol Oncol Res*, 2003; 9: 222-225.
 44. Keresztes K, Vadász Gy, Miltényi Zs, Lengyel Zs, Dévényi K, **Illés Á** : Mediastinalis bulky tumor Hodgkin-kórban, 18F-dezoxi-D-glukóz pozitronemissziós tomográfiás vizsgálattal szerzett tapasztalataink. *Magy Belorv Arch*, 2003; 56: 167-174.
 45. **Illes A**, Gergely L, Miltenyi Zs, Keresztes K, Olvaszto S, Redl P, Danko K: Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease. *Haematologia*, 2002; 32: 509-518. **IF:0,293**
 46. Miltényi Zs, Keresztes K, Lakos G, Váróczy L, Miltényi L, **Illés Á**: Károsodik-e a mellékpajzsmirigy a Hodgkin-kór kezelése során? *Magy Belorv Arch*, 2002; 55: 135-138.
 47. Keresztes K, Miltényi Zs, Takács M, Horányi M, **Illés Á**: Hepatitis C illetve G infekció Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Belorv Arch*, 2002; 55: 139-144.
 48. Végh J, Vadász Gy, Miltényi Zs, Soltész P, Tizedes F, **Illés Á**: Valvulopathia előfordulása tartósan komplett remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Onkol*, 2002; 46: 357-360.
 49. Miltényi Zs, Keresztes K, Váróczy L, **Illés Á**: Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között. *Magy Onkol*, 2002; 46: 351-355.
 50. Keresztes K, Miltényi Zs, András Cs, **Illés Á**: Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Onkol*, 2002; 46: 247-253.
 51. Miltényi Zs, Gergely L, **Illés Á**: Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban. *Orv Hetil*, 2002; 143: 2687-2689.
 52. **Illes A**, Miltenyi Zs, Miltenyi L, Csecsei Gy, Szegedi Gy: Epidural involvement in Hodgkin's disease. *Haematologia*, 2002; 32: 113-119. **IF:0,293**
 53. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi Gy, **Illes A**: Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study. *Rheumat Intern*, 2002; 22: 233-237. **IF:1,00**
 54. **Illés Á**, Keresztes K, Miltényi Zs, Váróczy L, Olvasztó S, Redl P, Gergely L, Dankó K: Hodgkin-kóros beteg kezelésének szokatlan késői szövődményei. *Magy Belorv Arch*, 2002; 55: 105-09.
 55. Bíró E, Bakó Gy, Szegedi Gy, **Illés Á**: Autoimmun thyreoiditis jelenléte remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél. *Magy Immunol*, 2002; 1: 20-24.
 56. **Illés A**, Gergely L, András Cs. Miltényi Zs, Szegedi Gy: Hodgkin-kóros betegek hypothyreosisa. *Magy Onkol*, 2001; 45: 411-415.
 57. **Illés Á**, Molnár Zs, Udvardy M: A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. *Magy Onkol*, 2001; 45: 53-57.
 58. Redl P, Gyulaházi J, Póti S, **Illés Á**: Actinomycosis talaján kialakult pharyngocutan defektus sebészeti kezelése. *Fogorvosi Szemle*, 2000; 93: 144-148.

VIII. SCIENTOMETRIA

Összes in extenso közlemények száma:	130 (80 magyar, 50 angol)
Elsőszerzős közlemények száma:	26 (17 magyar, 9 angol)
Utolsószerzős közlemények száma:	72 (42 magyar, 30 angol)
Könyvfejezetek száma:	9
In extenso közlemények impakt faktora:	61,365
idézettsége független (összes):	351 (472)
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	3,599
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése után:	57,766
Impakt faktor a legnagyobb impakt faktorú közlemény kivonása után:	51,553
Első és utolsó szerzős közlemények száma:	98
impakt faktora:	40,718
idézettsége független (összes):	198 (273)
MTA doktori értekezéshez felhasznált (első- és utolsószerzős) közlemények száma:	58
impakt faktora:	22,775
idézettsége független (összes):	144 (210)